DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Setembro de 2018
Ano 19 - Número 218

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 5, n. 2 (Setembro/Outubro de 2018) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 218

Chamada da Edição

Caros leitores, a equipe DOL apresenta a vocês a edição de setembro de 2018. Nesta edição damos continuidade a nossos editoriais temáticos, apresentado um texto sobre o canal iônico Nav1.4 e o seu envolvimento na dor. Na seção de Divulgação Científica, apresentamos alertas sobre o desenvolvimento da dor em jovens, educação em dor, uso de buprenorfina em neonatos, minoxidil na neuropatia e células tronco na tolerância a opioides. Na nossa seção de Ciência e Tecnologia, apresentamos alertas sobre o receptor P2X4 na enxaqueca, canais de panexina na dor articular, os mecanismos da artrite induzida pela Chikungunya, o hormônio concentrador de melanina em modelos de dor inflamatória e neuropática e receptores AT2 na dor neuropática. Boa leitura!

Editorial do mês:

Nav 1.4 e dor

Mateus Fortes Rossato*

O canal de sódio sensível a voltagem do subtipo 1.4 é um heterodímero expresso basicamente em fibras musculares e controla o potencial de membrana desta célula durante o processo de contração em resposta a estimulação neuronal. Sua subunidade alfa (SCN4A) é a responsável por formar o poro permeável a sódio e conferir sensibilidade a voltagem, enquanto a subunidade beta (SCN1B) confere estabilidade estrutural e conformação ao heterodímero. Da mesma forma como os demais canais catiônicos sensíveis a voltagem, o Nav1.4 possui 3 conformações possíveis: aberto, fechado e inativo, dependendo do potencial de membranas da célula e do momento de resposta a essa variação.

Nav1.4 não é expresso relevantemente em outros tecidos e sistemas, fibras nervosas ou sistemas sensoriais, com Nav1.5, 1.6 ou 1.9. Dessa forma, Nav1.4 não controla diretamente a transmissão de estímulos nervosos nociceptivos de forma alguma. Contudo, diversas mutações na subunidade alfa já foram descritas, sendo consideradas as mais graves e recorrentes canalopatias do tecido muscular esquelético. Essas canalopatias variam em sua intensidade e comprometimento, podendo causar desde leves espasmos episódicos, a fraqueza muscular ou paralisia. Contudo, independente da severidade da doença, mais de 80% dos casos se dão com dores musculares intensas e refratarias a diferentes tratamentos clássicos.

Dentre as diversas mutações já descritas para as subunidades do Nav1.4, destaca-se a mutação p.A1156T. Ao contrario das demais mutações, esta apresenta disfunções motoras e paralisia hipo/piercaliêmica menos intensa ou ausente. Contudo, as dores musculares são mais intensas e com maior incidência, acometendo ate 80% de todos os pacientes, sendo descrita como o principal e mais debilitante sintoma. Essa dor acomete na maioria dos casos os membros inferiores, sensível à variação de temperatura e atividade física, podendo ser descrita como: sensação muscular desagradável, acompanhada de fraqueza e enrijecimento, e dificuldade de realizar movimento. Da mesma forma como muitas doenças caracterizadas por dores crônicas, as canalopatias do Nav1.4 também são acompanhadas de uma ampla gama de comorbidades desencadeadas pelas limitações impostas pelos sintomas primários, mas não correlatos ao Nav1.4 em si, como: ansiedade, depressão, insônia, isolamento social, alterações de humor.

Estes sintomas são tratados com uso de anti-inflamatórios não esteroidais (paracetamol) acompanhado de

anticonvulsivantes (pregabalina) ou opioides (codeina ou morfina). Da mesma forma como a severidade dos sintomas variam de caso para caso, a efetividade do tratamento farmacológico também varia bastante, desde satisfatório a refratário. No momento, não existem bloqueadores; moduladores do Nav1.4 aprovados para uso clinico que possam ser utilizados para o tratamento da doença. Contudo, bloqueadores não seletivos podem apresentar efeitos benéficos nestes casos, com o mexiletina, um bloqueador não seletivos de canais de sódio utilizado comumente como antiarrítmico, sendo efetivo para o controle das disfunções motoras; musculares. Além disso, já existem ensaios pré-clínicos demonstrando a eficácia de diversas toxinas bloqueadoras seletivas de Nav1.4 com potencial terapêutico. Dentre estas, destacam-se as toxinas do subtipo μ (μ-conotoxina), isoladas de diferentes caracóis marinhos, como a PIIIA e GIIIA. Além de apresentar um potencial terapêutico interessante, são intensamente usadas para estudar a funcionalidade do Nav1.4 em diferentes conformações, tanto em sua forma nativa quanto mutante. Isso amplia sua importância para o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento de canalopatias.

Referências:

- Nicole S, Fontaine B. Skeletal muscle sodium channelopathies. Curr Opin Neurol. 2015;28(5):508-14.
- Chen R, Robinson A, Chung SH. Mechanism of μ-conotoxin PIIIA binding to the voltage-gated Na+ channel NaV1.4. PLoS One. 2014; 9(3):e93267.
- Mahdavi S1, Kuyucak S1. Molecular dynamics study of binding of μ-conotoxin GIIIA to the voltage-gated sodium channel Na(v)1.4. PLoS One. 2014, 18;9(8):e105300.

- Somayeh Mahdavi and Serdar Kuyucak. Systematic Study of Binding of μ-Conotoxins to the Sodium Channel NaV1.4 Toxins (Basel). 2014; 6(12): 3454–3470.
- Green BR, Bulaj G, Norton RS. Structure and function of μ-conotoxins, peptide-based sodium channel blockers with analgesic activity. Future Med Chem. 2014; 6(15):1677-98.

---

* Farmacêutico e Pesquisador na Mayo Clinic – Rochester MN, USA.

1. Desenvolvimento de dor em jovens adultos

Fatores de risco agrupados em classes

Diversos estudos têm reconhecido a incapacitação ocasionada pela dor como um problema que gera impactos econômicos e sociais bastante significativos, sendo, assim, um desafio para o futuro da ciência.

A dor é influenciada por diversos fatores do espectro biopsicossocial como, por exemplo, saúde mental (envolvendo sintomas como depressão, ansiedade e estresse), saúde física (comorbidades diversas), estilo de vida (nível de atividade física, padrão de sono) e aspectos fisiológicos (índice de massa corporal [IMC] e obesidade).

Um estudo prévio determinou o perfil de pacientes portadores de dor e foi constatado que tais perfis diferiam em relação à saúde mental - sintomas de ansiedade e depressão. Outro estudo foi realizado em adolescentes para identificar os perfis de dor baseados em fatores como sedentarismo, sono e comportamento emocional, detectando também diferenças nos níveis de dor.

Este estudo objetivou identificar 11 variáveis biopsicossociais e demográficas relacionadas à dor em jovens adultos utilizando o modelo de Análise de Classe Latente (ACL), que permite agrupar os perfis encontrados

em classes, e não só em variáveis isoladas. Assim, os pesquisadores realizaram a pesquisa com 4458 adultos que não apresentavam dor frequente e, após 2 anos, realizaram uma nova entrevista. Aproximadamente 18% dos adultos entrevistados desenvolveram algum tipo de dor complicada. A partir dos achados, distribuíram os indivíduos em baixo risco, alto risco, riscos de saúde física e riscos de saúde mental. A classe com alto risco apresentou risco 3 vezes maior de desenvolver dor que a classe de baixo risco. Os autores consideram que esse desenvolvimento da dor ocorre pelo fato de as estratégias de saúde ainda serem muito ligadas ao tratamento, negligenciando a prevenção.

Nycole Filincowsky Ribeiro

Referência: ONeill, Aoife; OSullivan, Kieran; OKeeffe, Mary; Hannigan, Ailish; Walsh, Cathalal; Purtill, Helen. Development of pain in older adults: a latent class analysis of biopsychosocial risk factors. Pain. 2018; 159(8):1631-1640.

Alerta submetido em 03/09/2018 e aceito em 03/09/2018.

2. A ressignificação da dor para o paciente

Educação terapêutica em dor baseada em neurociência

O ano mundial de excelência em Educação em dor (ED) preconizado pela IASP possibilitou um evento no qual o diálogo baseou-se no primeiro relato científico da Educação em Neurociência da Dor com Engel (1977) e seguindo das evidências científicas de pesquisadores dedicados ao modelo biopsicossocial, dor crônica e validação de questionários como Gifford & Butler (1997), Vlaeyen & Linton (2000), Moseley (2002), Moseley & Butler (2013), Nijs et (2014) e Santos et al (2017). O evento de promoção do conhecimento da dor aconteceu em Brasília (DF) com o tema ‘’Educação terapêutica em dor baseada em neurociência’’. A palestra foi ministrada Pela Profª Drª Kênia Fonseca Pires (Especialista Interdisciplinar em Dor) e colaboradora do DOL. A palestra reforçou a necessidade de um ambiente clínico interdisciplinar e contou com o público por diversos profissionais da saúde, como médicos, fisioterapeutas, psicólogos e estudantes dos cursos de Medicina e Farmácia.

A importância da mudança na prática clínica com enfoque no modelo biopsicossocial é possível a partir de reconceituação da dor e o uso da ED durante o processo de recuperação dos pacientes portadores de dores crônicas.

Para a ED em dor ser efetiva, é necessário quebrar algumas crenças disfuncionais que possam foram adquiridas durante o diagnóstico clínico e ou por fatores culturais. Vários questionários foram discutidos para conhecer se o paciente encontra-se no processo de sensibilização central, medo ao movimentar-se e características da catastrofização da dor como a magnificação da dor, presença de pensamentos negativos e a desesperança no tratamento.

O objetivo maior da ED é a convocação do paciente para o entendimento dos mecanismos envolvidos na dor, possibilitando um enfrentamento ativo e não mais uma catastrofização que gera mais estresse, piorando ainda mais o quadro de dor.

A Aliança terapêutica entre o paciente e o profissional é a marca e o caminho da eficiência da ED.

Portanto, as pesquisas e divulgações acerca deste tema nos conclama para que o ano (2018) possa ser considerado o divisor de águas para a escuta qualificada do nosso paciente e o compromisso de informações e qualificações profissionais de todos os níveis de atenção à saúde e também a população no geral.

Kênia Fonseca Pires

Letícia Menezes Rodrigues

Referências:

- SANTOS, Monique Rocha Peixoto dos et al. Adaptação transcultural para a língua portuguesa de um instrumento de orientação para avaliação da dor. Fisioter. mov. 2017, 30(1), 183-195.
- Butler D, Moseley GL. 2013. Explain Pain. Adelaide, Aus: 2ª ed. Noigroup Publications.
- Nijs J, Meeus M, Cagnie B, Roussel N, Dolphens M, Van Oosterwijck J, Danneels L. (2014). A modern neuroscience approach to chronic spinal pain: combining pain neuroscience education with cognition-targeted motor control training. Phys Ther. 2014; 94: 1-9.

Alerta submetido em 11/09/2018 e aceito em 11/09/2018.

3. Farmacocinética e farmacodinâmica da buprenorfina na síndrome de abstinência neonatal

Um novo potencial medicamento

A epidemia de opioides nos Estados Unidos levou ao aumento da síndrome de abstinência neonatal. A depender da gravidade do caso é necessária a utilização de medidas farmacológicas, na qual a morfina é o medicamento de primeira escolha e a metadona o de segunda escolha. Um medicamento tem sido explorado como potencial tratamento para esta síndrome, sendo este a buprenorfina. A partir disto, os autores abordaram a relação farmacocinético-farmacodinâmica deste fármaco.

Para isto, incluíram um total de 28 bebês que foram expostos aos opioides no útero e que tinham sinais de síndrome de abstinência neonatal, sendo tratados com buprenorfina. Observado que houve concordância entre os valores observados e preditivos nos modelos farmacocinéticos deste medicamento e de seu metabólito (norbuprenorfina). Os bebês tratados com este medicamento tiveram uma duração de tratamento de 15 dias em comparação com 28 dias de morfina para a estabilização dos sintomas. Também analisado a frequência respiratória, visto

que este medicamento tem o risco de depressão respiratória em recém-nascidos e não observado este efeito adverso.

Este foi o primeiro estudo a descrever a relação farmacocinético-farmacodinâmica da buprenorfina na síndrome de abstinência aos opioides neonatal, sendo considerada pelos autores como um novo agente terapêutico potencial. Porém, existem limitações, visto que não foi abordado a otimização do desmame e não há dados com doses mais altas deste medicamento em bebês com clearance relativamente lento, o que poderia causar uma depressão respiratória nestes pacientes.

Thaise Loyanne Felix Dias

Referência: Moore JN, Gastonguay MR, Ng CM, Adeniyi-jones SC, Moody DE, Fang WB, et al. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Buprenorphine in Neonatal Abstinence Syndrome. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(6):1029–37.

Alerta submetido em 13/09/2018 e aceito em 13/09/2018.

4. O minoxidil possui importante função neuroprotetor em neuropatia periférica induzida pelo paclitaxel

Fármaco para o tratamento de hipertensão e alopecia produziu efeito neuroprotetor na neuropatia por quimioterápico

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é um efeito colateral comum decorrente do tratamento do câncer, e até o momento nenhum medicamento mostrou ser eficaz no tratamento e na prevenção de NPIQ. Portanto, com o objetivo de desvendar potenciais drogas para o tratamento de NPIQ, pesquisadores analisaram 200 drogas com possível função neuroprotetora. Entre os compostos rastreados, o

minoxidil, droga usada previamente para o tratamento de hipertensão e alopecia, foi a droga com maior efeito neuroprotetor contra os efeitos deletérios produzidos pelo paclitaxel em neurônios.

O fármaco reduziu a morte de neurônios e não impediu o crescimento de neuritos em gânglios da raiz dorsal (DRG). Além disso, protegeu o desenvolvimento de hipersensibilidade térmica e aliviou a alodinia mecânica em camundongos tratados com paclitaxel. De forma interessante, os efeitos do minoxidil sobre os parâmetros comportamentais foram confirmados pela diminuição dos danos nos nervos periféricos induzidos pelo paclitaxel. Ao examinarem a ultraestrutura dos nervos ciáticos de camundongos, na quinta semana após o tratamento com o quimioterápico, foram observadas degeneração axonal e desmielinização desses nervos, nos quais exibiam muitas mitocôndrias anormais nos axônios. Em contraste, o pré-tratamento com minoxidil reduziu os efeitos danosos do paclitaxel sobre esses nervos. Além dos efeitos neurotóxicos direto sobre neurônios dos DRG e axônios, o paclitaxel pode induzir neuroinflamação nesses tecidos. Dessa forma, foi visto que o minoxidil suprimiu a migração de macrófagos para os DRGs e remodelou a desregulação da homeostase do cálcio intracelular provocada pelo paclitaxel. Como também é importante ressaltar que o minoxidil mostrou um efeito antitumoral sinérgico com o paclitaxel, tanto em modelos de xenoenxerto tumoral de câncer cervical quanto de mama. Por último, de forma interessante, os ensaios quantitativos sobre o comprimento dos pelos e crescimento dos mesmos, mostraram que o minoxidil melhorou significativamente a qualidade dos pelos após a quimioterapia. Dessa forma, foi demonstrado que o minoxidil é um potencial medicamento neuroprotetor para a neuropatia induzida pelo paclitaxel, com a vantagem de ser um medicamento já utilizado para hipertensão e alopecia, consequentemente a segurança e a

biocompatibilidade estão bem documentadas, o que facilita posteriores ensaios clínicos.

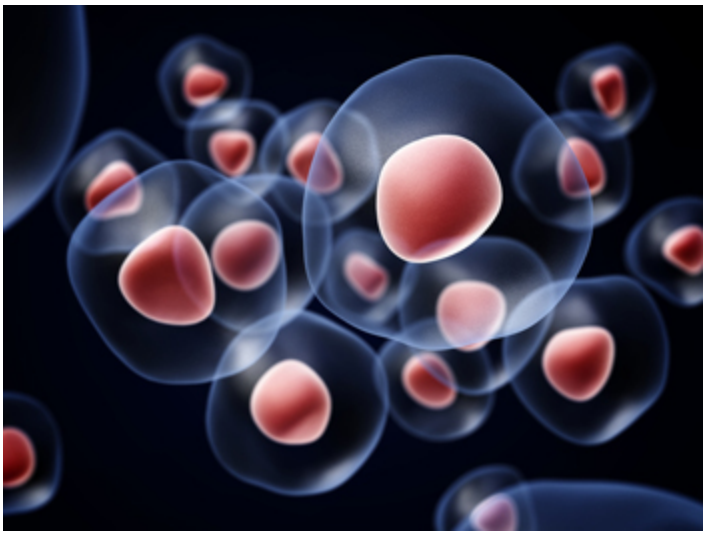
Miriam das Dores Mendes Fonseca

Referência: Chen YF, Chen LH, Yeh YM, Wu PY, Chen YF, Chang LY, Chang JY, Shen MR. Minoxidil is a potential neuroprotective drug for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. Sci Rep. 2017, 28;7:45366.

Alerta submetido em 05/09/2018 e aceito em 12/09/2018.

5. O uso da terapia com células-tronco para reverter a tolerância aos opioides

Uma nova estratégia para a utilização de opioides?



Os Estados Unidos vivenciam uma epidemia de utilização de opioides, na qual gerou a necessidade de novas ferramentas para os problemas ocasionados pelo uso desenfreado destes medicamentos. A partir disto, o presente estudo testou se a utilização de células-tronco mesenquimais poderia reverter e prevenir a tolerância e a hiperalgesia induzida pelos opioides.

Para isso foi utilizado modelo animal (ratos e camundongos), na qual foram divididos em dois grupos: controle (saudável) e os que foram tratados com injeções diárias de morfina durante quatro semanas para que houvesse a indução da tolerância e hiperalgesia aos opioides. Observado que no grupo controle a utilização de células-tronco não resultou em nenhuma alteração, o que era esperado. No grupo tratado com morfina, a utilização das células-tronco resultou em efeito terapêutico, visto que houve redução significativa de tolerância e da hiperalgesia associada aos opioides. Além disso, foi testado o efeito preventivo das células-tronco, na qual foram transplantadas 1 ou 7 dias antes das injeções de morfina e observado redução tanto da tolerância quanto da hiperalgesia associada ao uso de opioides. Os ratos e camundongos não tiveram alteração de suas funções, perda de peso e de parâmetros bioquímicos, refletindo a segurança do experimento.

A utilização de células-tronco diminuiu a tolerância e hiperalgesia induzida por opioides, o que pode estar ligado à sua capacidade de supressão da neuroinflamação. A partir disto, os autores propõem que essa é uma estratégia promissora que poderia impactar na prática clínica e melhorar tanto a eficácia quanto a segurança da terapia com opioides.

Thaise Loyanne Felix Dias

Referência: Li F, Liu L, Cheng K, Chen Z, Cheng J. The Use of Stem Cell Therapy to Reverse Opioid Tolerance. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(06):1–4.

Alerta submetido em 13/09/2018 e aceito em 13/09/2018.

6. O receptor Microglia P2X4 contribui para a sensibilização central após recorrente estimulação com nitroglicerina

A inibição da microglia pode ser eficaz na prevenção da cronificação da enxaqueca

A enxaqueca é uma doença neurológica severa e complexa. Anualmente 2,5% dos pacientes que esporadicamente apresentam crises migranosas, cronificam a doença. Com a cronificação, existem alterações estruturais, fisiológicas e bioquímicas no sistema nervoso que levam a um aumento na frequência e intensidade da dor de cabeça, bem como uma resposta fraca à terapia. O mecanismo da cronificação da enxaqueca ainda não está definido. Uma das principais teorias é a hipótese central de sensibilização, que propõe que haja um aumento na excitabilidade dos neurônios centrais na via nociceptiva do trigêmeo, principalmente no núcleo caudal (TNC). Entretanto, evidências crescentes sugerem que a ativação da micróglia influencia direta ou indiretamente o estabelecimento da hiperexcitabilidade neuronal, que desempenham um papel importante no desenvolvimento ou manutenção de estados de dor crônica,

incluindo a enxaqueca. Portanto, o objetivo do estudo é identificar o papel da microglia e do receptor P2X4R na enxaqueca crônica.

Neste estudo foi utilizado um modelo animal com administração recorrente e intermitente de nitroglicerina (NTG), mimetizando a enxaqueca crônica. A hipersensibilidade mecânica crônica e aguda induzida por NTG foi avaliada usando filamentos de von Frey. Para entender o efeito da microglia e do P2X4R na sensibilização central, foi utilizado um inibidor da ativação da micróglia (minociclina), e um antagonista do P2X4R (5-BDBD). Os resultados demonstram que a administração intermitente crônica de NTG resultou em hiperalgesia mecânica aguda e crônica, acompanhada de ativação da microglia e aumento da expressão do P2X4R no TNC. A minociclina diminuiu significativamente a hipersensibilidade mecânica crônica, mas não a hiperalgesia aguda. O 5-BDBD bloqueou completamente a hiperalgesia crônica e aguda induzida por NTG. Este efeito foi associado com uma inibição significativa do aumento da proteína c-Fos e liberação do CGRP no TNC. Os resultados indicam que o bloqueio da ativação da microglia pode ter um efeito na prevenção da cronificação da enxaqueca e que o P2X4R pode estar implicado na sinalização neuronal da microglia no TNC, o que contribui para a sensibilização central e cronificação da enxaqueca.

Erika Ivanna Araya Pallarés

Referência: Long T, He W, Pan Q, Zhang S, Zhang Y, Liu C, Liu Q, Qin G, Chen L, Zhou J. Microglia P2X4 receptor contributes to central sensitization following recurrent

nitroglycerin stimulation. J Neuroinflammation. 2018; 15: 245.

Alerta submetido em 08/09/2018 e aceito em 10/09/2018.

7. P2X7 e canal de panexina

Uma interação relevante na dor articular

P2X7 é um canal iônico não seletivo, ativado por ligante – no caso, ATP – e expresso seletivamente na micróglia no sistema nervoso central. Uma vez ativado leva, dentre outros resultados, à abertura do canal de panexina 1, um canal de estrutura única, seletivo não apenas a passagem de cátions, mas também a moléculas menores que 1 kDa. O canal de panexina permite a saída de ATP da célula, aumentando a concentração deste no meio extracelular e permitindo uma amplificação da ativação de P2X7. Já sabemos que essa conversa é bastante relevante na dor neuropática, mas ainda nada se sabia sobre a dor articular crônica.

Usando modelos experimentais de osteoartrite, um grupo de pesquisadores canadenses mostrou recentemente que a sinalização entre P2X7 e panexina 1 - exclusivamente na micróglia, é essencial para a manutenção da dor articular. Uma vez ativado, P2X7 induz a abertura de panexina 1. Ambos os canais permitem a entrada de cátions na célula e panexina a saída de ATP. O resultado da interação entre eles resulta na liberação de IL-1β e na posterior sensibilização de neurônios espinais da lâmina II. Os autores, no entanto, não comentam se a liberação de IL-1β se dá decorrente da ativação sinérgica dos dois canais, ou apenas de um ou

outro. Esses efeitos poderiam ser resultado da ativação de P2X7, entrada de cátions na célula e ativação de vias de sinalização intracelulares que culminariam na liberação da citocina (lembrando que a micróglia é uma célula não excitável). Nesse sentido, a participação de panexina 1 seria amplificando essa resposta. Poderia ainda ser resultado de uma sinalização direta induzida por panexina, ou ainda, decorrente da entrada de cátions durante a abertura sinérgica de ambos os canais.

Mas, seria possível então bloquear um ou ambos os canais? Já existem estudos no sentido de bloquear P2X7, mas os efeitos colaterais que surgiram não permitem ainda uma molécula em testes de fase clínica. A probenecida, no entanto, é um fármaco já utilizado e de baixo custo. Um de seus efeitos não específicos é o de bloquear o canal de panexina. De fato, quando administrada por via sistêmica, a probenecida reduz a dor e a ativação glial resultantes de dois diferentes modelos de osteoartrite. Os efeitos não seletivos desse fármaco, no entanto, devem ser mais bem investigados, a fim de que a eficácia e a segurança do tratamento sejam garantidas.

Andreza Urba de Quadros

Referência: Mousseau M, Burma NE, Lee KY, Leduc-Pessah H, Kwok CHT, Reid AR, O'Brien M, Sagalajev B, Stratton JA, Patrick N, Stemkowski PL, Biernaskie J, Zamponi GW, Salo P, McDougall JJ, Prescott SA, Matyas JR, Trang T. Microglial pannexin-1 channel activation is a spinal determinant of joint pain.Sci Adv. 2018; 4(8):eaas9846.

Alerta submetido em 03/09/2018 e aceito em 06/09/2018.

8. Artrite causada por Chikungunya

A dor articular se torna debilitante nos estágios crônico da Chikungunya

A Chikungunya é um arbovírus que pertence ao gênero Alphavirus, causadora de uma doença com características artritogênicas. Os principais sintomas relacionados a essa infecção são dores e inchaços nas articulações. A doença manifesta-se nos estágios iniciais por induzir uma inflamação articular intensa e na presença de um estado febril e, pode evoluir para um estágio crônico o qual se caracteriza pelo aparecimento de cefaleias e erupções cutâneas por longos períodos. O aparecimento de um quadro clínico de artrite (dor nas articulações / rigidez articular mais inchaço das articulações, respectivamente), lesão musculoesquelética e fadiga e, em menor extensão, manifestações neurocognitivas e neurossensoriais levam a debilitação e incapacidade dos indivíduos infectados pelo vírus. Estudos recentes demonstram que durante o estágio

agudo da doença, (<21 dias da infecção) os pacientes apresentam elevados níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas tais como: CCL2, CCL4, CXCL10, IL-8, e IL-16. Por outro lado, nos estágio crônico da doença, foram identificados níveis circulantes principalmente de IL-6 e IL-12. Diante disso, pesquisadores tem associado à detecção dos níveis elevados de IL-6 como um possível biomarcador do vírus Chikungunya na sua fase crônica.

Por fim o manejo terapêutico no combate contra a infecção desse arbovírus envolve a utilização de corticosteroides e, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Contudo, até os dias atuais não há um protocolo terapêutico eficaz antiviral no intuito de reduzir a replicação viral. Assim, na fase aguda da doença o objetivo terapêutico visa aliviar a febre e a dor para evitar complicações crônicas e evolução da doença.

Portanto, devido ao impacto dessa doença no aumento de casos e para a saúde pública do país são necessários maiores esforços no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e novos estudos acerca da fisiopatologia do Chikungunya.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Referência: Zaid A, Gérardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. Arthritis Rheumatol. 2018; 70(4):484-495.

Alerta submetido em 06/09/2018 e aceito em 06/09/2018.

9. Efeitos analgésicos do hormônio concentrador de melanina em modelo de dor inflamatória e neuropática

Papel no controle de atividades metabólicas, sono e recompensa e nocicepção

O hormônio concentrador de melanina (MCH) é um neuropeptídeo cíclico formado por 19 aminoácidos, sintetizado pelos neurônios localizados no hipotálamo lateral e zona incerta do sistema nervoso central (SNC). O sistema MCH foi originalmente associado à homeostase energética, como no controle da alimentação e atividade metabólica, mas também está envolvido na regulação do sono, humor e recompensa. As funções metabólicas do MCH são mediadas por dois receptores acoplados à proteína G, o receptor MCH1 (MCH1R) e o receptor MCH2 (MCH2R). O MCH1R é amplamente distribuído em cérebros de roedores e humanos, enquanto o MCH2R está presente apenas no cérebro de humanos. Os neurônios MCHérgicos se projetam por todo o SNC de roedores, distribuindo para áreas como o córtex somatossensorial, isocórtex, putâmen caudado, hipocampo, núcleo accumbens e amígdala. Dessa forma,

com essa ampla distribuição, sugere-se que o sistema MCH pode participar de forma mais ampla de funções fisiológicas no SNC do que se sabe atualmente. No entanto, o papel do MCH na modulação da dor ainda não havia sido avaliado. Assim, pesquisadores da Coreia do sul mostraram que animais nocautes para o pré-hormônico concentrador de melanina (pMCH-/-) apresentaram menores limiares nociceptivos para estímulos mecânicos e térmicos do que camundongos pMCH+/+, e o tempo para atingir a resposta hiperalgésica máxima também foi significativamente mais rápido em modelo de dor inflamatória a em modelo de dor neuropática. Para examinar suas propriedades farmacológicas, o MCH foi administrado por via intranasal em camundongos, e os resultados indicaram que o tratamento com MCH aumentou significativamente os limiares nociceptivos mecânico e térmico em ambos os modelos de dor analisados. Além disso, com o objetivo de encontrar um possível mecanismo pelo qual o pMHC exerce seu efeito antinoceptivo, os pesquisadores usaram algumas drogas para antagonizar possíveis receptores pelos quais o pMHC pode atuar, assim a naltrexona (antagonista de receptores opioides) e AM251 (antagonista do receptor canabinóide 1) reverteram os efeitos analgésicos do MCH em ambos os modelos de dor, sugerindo o envolvimento de sistemas opioides e canabinoides. O tratamento com MCH também aumentou a expressão e ativação de CB1R em regiões corticais que participam do controle de dor. Além disso, o antagonista de MCH1R aboliu os efeitos induzidos pelo MCH. Portanto, esse foi o primeiro estudo que sugere ações analgésicas do MCH, o que é pode ser uma promessa para o tratamento da dor inflamatória e neuropática.

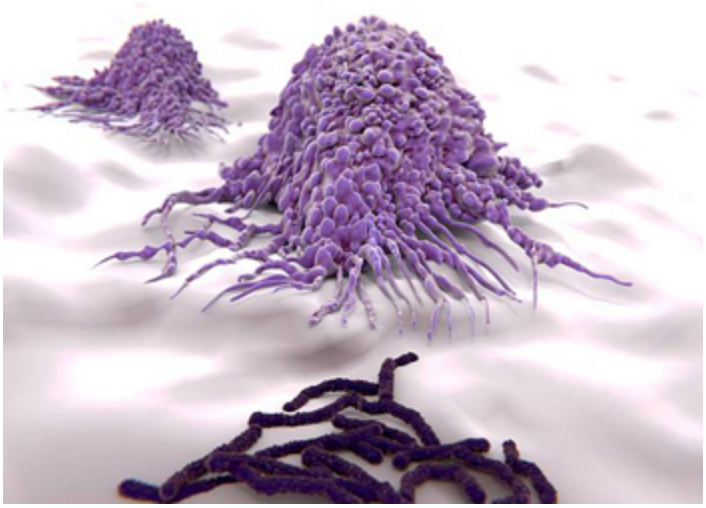
Miriam das Dores Mendes Fonseca

Referência: Jang JH, Park JY, Oh JY, Bae SJ, Jang H, Jeon S, Kim J, Park HJ. Novel analgesic effects of melanin-concentrating hormone on persistent neuropathic and inflammatory pain in mice. Sci Rep. 2018 Jan 15;8(1):707.

Alerta submetido em 21/08/2018 e aceito em 06/09/2018.

10. Macrófagos periféricos e receptores AT2 desencadeiam dor neuropática

Mais um mecanismo para da dor neuropática



A dor neuropática está entre as condições dolorosas que acomete cerca de 3-17% da população que sofre de dor crônica, em sua grande maioria não tem um tratamento ou terapia eficaz e por isso muitos estudos buscam entender melhor como esse tipo de dor é causada a fim de buscar novos fármacos que possam atuar sobre. Com as recentes descobertas do papel do receptor AT2 para Angiotensina II na dor (Sherpherd AJ et al., 2017), novas hipóteses surgem tentando relacionar esses receptores às condições dolorosas.

Uma das maneiras de verificar o papel desses receptores é usando modelos animais de dor, como o de lesão de nervo (SNI) para mimetizar a dor neuropática e o composto adjuvante de Freund (CFA) para mimetizar a dor inflamatória, esses modelos foram utilizados para verificar a possível prevenção nociceptiva através da administração do PD123319, um antagonista dos receptores AT2. Assim, no presente estudo foi verificado que o antagonista de receptores AT2 quando administrado de forma sistêmica é capaz de atenuar a hiperalgesia mecânica e nocicepção ao frio causada por SNI, porém não a causada pelo CFA. A produção de Angiotensina II é elevada no nervo ciático em animais com modelo de SNI, porém não na medula espinhal ou nos modelos CFA, sugerindo que a eficácia do antagonista é seletiva para dor neuropática e se dá através do antagonismo de receptores AT2 periféricos. Os receptores TRPA1 e TRPV1 também foram investigados, usando seus antagonistas no modelo de SNI, sendo que o antagonista dos canais TRPA1 (A967079) também é capaz de aliviar a hiperalgesia mecânica e nocicepção térmica, quando coadministrado com o PD123319 não demonstrou uma prevenção superior a já vista, um indício que esses antagonistas agem em série para prevenir a hiperalgesia mecânica e nocicepção térmica. Estudos sugeriam que a ativação de receptores AT2 se dava através do gânglio da raiz dorsal (DRG), porém através de análises bioquímicas e histológicas no ambiente articular evidenciaram que essa ativação não se dá pelo DRG e sim por uma massiva infiltração de macrófagos periféricos (MΦs) que por sua vez expressam receptores AT2. A depleção dos (MΦs) também é capaz de diminuir a resposta nociceptiva observada nos animais, indicando seu papel fundamental para a ativação de receptores AT2.

O estudo então demonstra que ativação de receptores AT2 expressos em MΦs desempenham papel fundamental na dor

causada por neuropatias crônicas, como no modelo de SNI, porém não no modelo de CFA, visto que os animais CFA não apresentam alteração na produção de Angiotensina II. O autor questiona se os elevados níveis de angiotensina II poderiam ser produzidos através de neurônios no local da lesão indiretamente, visto que o fígado e vasculatura não produzem a Angiotensina, pois não há alterações na pressão sanguínea. Os receptores AT2, portanto, são um potencial alvo para terapias e tratamentos que possam atenuar a dor sofrida por pacientes com Neuropatias, abrindo um leque de possibilidades e avanços no entendimento da doença e de seus mecanismos.

Thiago Neves Vieira

Referência: Shepherd AJ, Mickle AD, Golden JP, Mack MR, Halabi CM, de Kloet AD, Samineni VK, Kim BS, Krause EG, Gereau RW 4th, Mohapatra DP. Macrophage angiotensin II type 2 receptor triggers neuropathic pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115(34):E8057-E8066.

Alerta submetido em 19/09/2018 e aceito em 19/09/2018.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
    - Adriele Alves Santos
    - Ana Carolina Alves Melo de Moura

- Giovanna O. de Brito
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Letícia Menezes Rodrigues
- Lílian Thaís Veras de Carvalho
- Mariane Aparecida da Silva Marques
- Marília Pereira da Silva
- Paola Costa Carvalho
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thatiane Sandielen Lima Soares
- Thayná Moreira Gomes Marra

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em

Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King’s College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0